

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift
10 DE 195 22 693 A 1

21 Aktenzeichen: 195 22 693.3
22 Anmeldetag: 22. 6. 95
43 Offenlegungstag: 2. 1. 97

51 Int. Cl.⁸:
A61 K 47/28
A 61 K 9/48
A 61 K 9/10
A 61 K 9/12
B 01 F 17/14
D 06 P 3/32
D 06 P 1/667
D 06 M 13/453

DE 195 22 693 A 1

71 Anmelder:
Dianorm G. Maierhofer GmbH, 81247 München, DE

74 Vertreter:
Grünecker, Kinkeldey, Stockmair & Schwanhäusser,
Anwaltssozietät, 80538 München

72 Erfinder:
Maierhofer, Günther, 81247 München, DE; Ensenat,
Pedro Gonzalez, Barcelona, ES

56 Entgegenhaltungen:
EP 06 13 685 A1
WO 94 01 089 A1

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Zusammensetzung zur Herstellung feindisperser Systeme und Verfahren zu ihrer Herstellung

57 Die vorliegende Erfindung betrifft eine Zusammensetzung, enthaltend mindestens ein Phospholipid, mindestens eine Gallensäure und/oder mindestens ein Derivat davon, Ethanol und Wasser. Die Zusammensetzung eignet sich zur Herstellung feindisperser Systeme, die über lange Zeit stabil gelagert werden können. Die feindispersen Systeme sind besonders geeignet zur Herstellung pharmazeutischer bzw. kosmetischer Zusammensetzungen und zeigen biologische Aktivitäten, ohne daß sie einen herkömmlichen pharmazeutischen Wirkstoff enthalten.

DE 195 22 693 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Zusammensetzung, die insbesondere geeignet ist zur Herstellung feindisperser Systeme, sowie ein Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung.

Der Stand der Technik enthält zahlreiche Veröffentlichungen, die belegen, daß die Effektivität von insbesondere amphiphilen und lipophilen pharmazeutischen Wirksubstanzen gesteigert werden kann (d. h. eine bessere Bioverfügbarkeit erreicht wird, eine geringere Dosierung dadurch erforderlich wird und eine geringere Toxizität die Folge ist), wenn solche Wirkstoffe in feindisperse vesikuläre oder partikuläre Systeme eingearbeitet werden. Trotzdem sind bis zum heutigen Tage nur wenige Heilmittel auf der Basis feindisperser Galeniken auf dem Markt. Der Grund hierfür mag einerseits darin zu sehen sein, daß die Entwicklung eines solchen Produkts, unter anderem bedingt durch behördliche Auflagen, viele Jahre in Anspruch nimmt, andererseits sind die bisher bekannten Präparationen nicht langzeitstabil, wodurch sie für die Vermarktung nicht in Frage kommen.

Der Eigenfunktionalität, d. h. der biologischen Wirkung der feindispersen Systeme, ohne daß sie einen Wirkstoff enthalten, wurde bisher keine Bedeutung beigemessen und sie wurde daher auch nicht untersucht.

Aus dem Stand der Technik sind keine Zusammensetzungen bekannt, die die Herstellung feindisperser, flüssiger Systeme mit einer für die Vermarktung erforderlichen Langzeitstabilität ermöglichen. Unter flüssigen Systemen werden solche mit einer Viskosität von 0,9 bis 100 mPa·s verstanden.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher das technische Problem zugrunde, eine Zusammensetzung anzugeben, die die Herstellung langzeitstabiler feindisperser Systeme ermöglicht, wobei die Zusammensetzung gleichzeitig eine Eigenfunktionalität besitzen, d. h. kosmetische bzw. therapeutische Eigenschaften aufweisen soll, ohne daß weitere herkömmliche pharmazeutische oder kosmetische Wirkstoffe darin enthalten sind.

Dieses Problem wurde erfindungsgemäß gelöst durch eine Zusammensetzung, umfassend die folgenden Bestandteile:

- a) mindestens ein Phospholipid,
- b) mindestens eine Gallensäure und/oder mindestens eines ihrer Derivate,
- c) Ethanol und
- d) Wasser.

Aus der genannten Zusammensetzung lassen sich auf einfache Weise mit handelsüblichen Geräten nanodisperse Lipid/Wasser-Formulierungen herstellen, bevorzugt Nanoemulsionen, Nanokolloide und Liposomen, die bei Lagerung über lange Zeit stabil sind und eine eigene funktionelle Wirksamkeit in vivo und in vitro, insbesondere auf dem kosmetischen und pharmazeutischen Sektor, aufweisen. Die Zusammensetzung kann leicht mit verschiedenen Wirkstoffen beladen werden, wobei die Zusammensetzung den Wirkstoffen eine erhöhte Stabilität und Wirksamkeit verleiht.

Das Phospholipid der Zusammensetzung ist vorzugsweise ein Phosphatidylcholin pharmazeutischer Qualität, wobei die aliphatischen Reste des Phospholipids vorzugsweise 12–22 C-Atome mit bis zu 4 cis-Doppelbindungen umfassen, wobei unverzweigte aliphatische Reste besonders bevorzugt sind. Besonders bevorzugt ist ein Phospholipid, bei dem die aliphatischen Reste 16–20 C-Atome und maximal 3 cis-Doppelbindungen umfassen, wie in natürlichen pflanzlichen Lecithinen, z. B. Sojabohnenlecithin, wobei die aliphatischen Reste R₁ und R₂ eine gleiche oder ungleiche Anzahl von C-Atomen aufweisen können. Das Phospholipid kann ferner natürlichen, semi- oder vollsynthetischen Ursprungs sein.

Die Gallensäure und/oder ihre Derivate können ebenfalls natürlichen, semi- oder vollsynthetischen Ursprungs sein. Bevorzugte Derivate sind Salze der Gallensäure, beispielsweise Natriumsalze.

Als Gallensäure besonders bevorzugt sind Cholsäure, Desoxycholsäure, Glykocholsäure, Taurocholsäure, Taurodesoxycholsäure, Ursocholsäure, Chenoxycholsäure. Bevorzugte Derivate sind Natriumcholat, Natriumdesoxycholat, Natriumglykocholat, Natriumtaurocholat, Natriumtaurodesoxycholat, Natriumursocholat und Natriumchenoxycholat.

Als Ethanol wird vorzugsweise 96%iges Ethanol nach DAB 10 verwendet. Ethanol scheint für das Erzielen einer Langzeitstabilität der feindispersen Systeme über einen Zeitraum von mehr als 18 Monaten essentiell zu sein.

In Vergleichsversuchen haben sich ethanolfreie Präparate, die ansonsten der erfindungsgemäßen Zusammensetzung entsprechen, als physikalisch instabil erwiesen. Frisch hergestellte, ethanolfreie Präparate waren außerdem in vivo wirkungslos.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung wird bevorzugt als ein Konzentrat zur Verfügung gestellt, in dem das Phospholipid in einer Konzentration von 5 bis 250 mg/ml, bevorzugt 40 bis 200 mg/ml enthalten ist und die Gallensäure und/oder ihr(e) Derivat(e) in einem molaren Verhältnis von 2 bis 10 zu 1 (Lipid zu Cholat) enthalten ist (sind). Ethanol ist bevorzugt in einem Verhältnis von 1 : 1 zum Phospholipid (V/G) enthalten.

Der Gehalt an Ethanol in einem Verhältnis von 1:1 zu dem verwendeten Phospholipid (Volumen Ethanol/Gewicht Phospholipid) verleiht der Zusammensetzung eine besondere Stabilität und erleichtert außerdem das Herstellungsverfahren der feindispersen Systeme, und weiterhin ist dieser Gehalt an Ethanol für die beabsichtigte Wirksamkeit von besonderem Vorteil.

Das erfindungsgemäße Konzentrat wird zur Anwendung in einem Verhältnis von 1:1 bis 1:200, bevorzugt 1:1 bis 1:40 und besonders bevorzugt 1:5 bis 1:20 verdünnt. Als Verdünnungsmittel dienen dabei Wasser oder Salzlösungen, bevorzugt solche mit 0,1 bis 0,9 Gew.-% Kochsalz.

Besonders stabile Systeme werden erzielt mit einer Zusammensetzung, die 100 g Phospholipid, 0,2 g Tocopherol, 100 ml 96%igen Ethanol und 13,4 g Natriumcholat pro Liter wäßriger Lösung enthält.

Die Zusammensetzung kommt vorzugsweise als feindisperses System auf der Basis von Lipidgemischen,

Mizellen, Mischmizellen, Umkehrmizellen, uni-, oligo- oder multilamellaren Liposomen, Nanoemulsionen, Nanopartikeln oder Nanokolloiden zum Einsatz. Unter "feindispersen Systemen" werden hier Systeme mit Teilchen verstanden, deren Durchmesser ungefähr 4 bis 500 nm beträgt. Der Durchmesser der Teilchen ist vorzugsweise kleiner als 250 nm, ganz besonders bevorzugt kleiner als 100 nm. Am besten untersucht sind die vesikulären Systeme.

Die Zusammensetzung enthält vorzugsweise einen pharmazeutischen und/oder kosmetischen Hilfsstoff, wobei eine Langzeitstabilität der feindispersen Systeme über mehrere Jahre jedoch auch ohne diese Hilfsstoffe erreicht werden kann. Um die Stabilität der feindispersen Systeme weiterhin auszudehnen, können der Zusammensetzung z. B. Antioxidantien zugesetzt werden, falls als Phospholipid ein ungesättigtes Phosphatidylcholin verwendet wird. In der Regel wird Tocopherol als Antioxidanz zugesetzt. Aus medizinischen Gesichtspunkten, wie beispielsweise dem Erzielen der Isotonie und aus Gründen der Osmolarität, können auch Salze, insbesondere Kochsalz oder Puffersubstanzen zugesetzt werden, wie beispielsweise beschrieben in EP-A-0056781, DE-A-40 26 833, DE-A-40 26 834, EP-A-0475160, EP-A-0613685 und W094/01089. Als Hilfsstoffe, wie sie üblicherweise in Arzneimitteln und/oder Kosmetika eingesetzt werden, sind neben Antioxidantien, Salzen und Puffersubstanzen Cosenside wie z. B. Polysorbat oder freie Fettsäuren, Verdickungsmittel und auch Konservierungsmittel bevorzugt.

Die Zusammensetzung ist insbesondere geeignet für die Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung. Wie oben ausgeführt, besitzt die Zusammensetzung als solche biologische Aktivität, die sie zum Einsatz auf dem therapeutischen Gebiet als besonders nützlich erscheinen läßt.

Die inhärenten Eigenschaften der wirkstofffreien Zusammensetzung machen diese insbesondere geeignet zur Behandlung von bakteriellen und viralen Infektionen (wie auch AIDS), zur Behandlung von Krebs, Alzheimer, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, Asthma, Bronchitis, Bluthochdruck und auch von Hypoxie. Weiterhin ist die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung wirksam eingesetzt worden zur Behandlung von Hautkrankheiten sowie der Behandlung des trockenen Auges und des trockenen Mundes. Bei der topischen Anwendung auf der Haut und an den Augenlidern zeigte sich, daß nichttöle Formulierungen zur Therapie von Hautallergien und zur Therapie des trockenen Auges signifikant wirksam waren. Der fakultative Zusatz von Vitamin C zeigte weiterhin eine antivirale und anticancerogene Wirksamkeit.

Eine der Wirkungen des feindispersen Systems ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß bei in vivo-Applikation (oral oder systemisch, z. B. i.m., i.v.) vorhandene Noxen "ausgedünnt" werden: Durch die Zufuhr von Membranen, die zwar künstlich hergestellt, aber aus natürlichen Phospholipiden bestehen und daher nicht toxisch und vollständig metabolisierbar sind, in Form feindisperser Systeme, wird die Gesamtmembranoberfläche in Körperflüssigkeiten erhöht. Die Fähigkeit dieser Membranen, in vivo Toxine, Histamin, Metabolite, Schadstoffe, ja sogar Sauerstoff zu binden und sie rasch renal oder biliär aus dem Körper zu entfernen, entlastet die Blutzellen und führt zu einer passiven, rein physikochemischen Detoxifizierung und damit zu einer Reduktion der Noxen.

Die Eigenfunktionalität der Systeme läßt sich durch An- und/oder Einlagerung von Wirkstoffen/Substanzen in synergistischer Weise verstärken. Die Wirkungssteigerung durch die Kombination des feindispersen Systems und des Wirkstoffs ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß das feindisperse System den Wirkstoff in vivo besonders fein in Zellmembranen dispergiert und somit dessen Effektivität erhöht.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung Vitamin C oder eines seiner Derivate. Vitamin C wird dabei üblicherweise in einer Konzentration von 0,0002 bis 120 mg/ml verwendet.

Dieser Konzentrationsbereich ist deshalb so groß, weil völlig unterschiedliche Applikationsrouten möglich sind, beispielsweise topisch auf die Haut (okklusiv, aber auch nur aufgesprüht), oral, i.v., i.m., intralymphatisch und inhalativ, sowie als Testkit in vitro. Bezogen auf vesikuläre Systeme mit 10% Phospholipid liegt die Konzentration von Vitamin C bevorzugt zwischen 1 und 100 mg/ml.

In einer weiteren Ausführungsform einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung wird die Zusammensetzung in Gelatine, beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln, eingearbeitet.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß das feindisperse System, insbesondere in Form von Liposomen, den ATP-Spiegel in mehreren experimentellen Zellkultursystemen senken kann. Weiterhin wurde überraschenderweise gefunden, daß die Zusammensetzung den cAMP-Spiegel von isoliertem Rattenkortex senken kann. Diese überraschenden Befunde ermöglichen den Einsatz der erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Therapie von Krankheiten, bei denen es erwünscht ist, den ATP- und/oder cAMP-Spiegel zu senken. Zu diesen Krankheiten zählen beispielsweise Krebserkrankungen und die Alzheimersche Krankheit. Im Zusammenhang mit Krebserkrankungen wurde gefunden, daß Krebszellen einen erhöhten cAMP-Spiegel aufweisen, und daß das Absenken des cAMP-Spiegels den malignen Phänotyp beseitigen kann. Weiterhin wurde bei der Alzheimerschen Krankheit gefunden, daß das Absenken des ATP-Spiegels zu einer Linderung der Krankheitssymptome führt.

Weiterhin zeigt die erfindungsgemäße Zubereitung als feindisperses System, insbesondere in Form von Liposomen, in einer Lymphozytenkultur einen erhöhten Sauerstoffverbrauch und eine signifikante Temperaturerhöhung. Desweiteren wurde gefunden, daß es zu einer in vitro-Sauerstoffradikalbildung (Oxoniumionen-Bildung) kommt, wobei die Freisetzung solcher Radikale durch den Zusatz von Vitamin C zusätzlich noch verstärkt wird.

Durch die An- bzw. Einlagerung von bekannten Wirkstoffen (z. B. gegen Schmerz oder Bluthochdruck) läßt sich deren Wirkung in synergistischer Weise verstärken, und es treten zusätzlich entzündungshemmende Eigenschaften auf.

Diese Eigenschaft der erfindungsgemäßen Zubereitung erlaubt auch deren Verwendung als immunstimulierendes Mittel.

Darüber hinaus zeigt die erfindungsgemäße Zubereitung eine signifikante dosisabhängige Toxizität auf Leukämiezellen (HUT78, L578Y), die durch Vitamin C synergistisch erhöht werden konnte. Beim Test mit peripheren Lymphozyten nahm die Toxizität der Zusammensetzung signifikant ab. Damit eröffnet sich der Weg, die erfindungsgemäße Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Therapie von Krebserkrankungen (siehe auch Beispiel 6) und zur Prophylaxe und/oder Therapie von monoklonalen, polyklonalen oder malignen Gammopathien, primären, sekundären oder kombinierten Immundefekterkrankungen, Autoimmunpolyendokrinenpathien und Autoimmunerkrankungen einzusetzen. Bei den Autoimmunerkrankungen kann es sich um organspezifische handeln, beispielsweise perniziöse Anämie, chronische Gastritis, juveniler Diabetes mellitus, sowie um nicht organspezifische Erkrankungen, wie beispielsweise Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (z. B. rheumatoide Arthritis, Sklerodermie) oder Misch- oder Übergangsformen, wie z. B. autoimmunhämolytische Anämie, primäre biliäre Zirrhose, chronisch-aggressive Hepatitis, Colitis ulcerosa, Sjögren-Syndrom und multiple Sklerose.

Neben dieser Eignung zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen eignet sich die erfindungsgemäße Zusammensetzung auch zur Herstellung von kosmetischen Zubereitungen, wobei solche Zubereitungen zum "einfachen" Hautschutz und der normalen Hautpflege besonders geeignet sind. Auch kosmetische Zubereitungen sind zur Einarbeitung in Gelatine geeignet.

Der erfindungsgemäßen Zusammensetzung können ferner weitere Substanzen, wie Farbstoffe, zugesetzt werden. Bei diesen Zusammensetzungen mit an die Teilchen des feindispersen Systems an- bzw. eingelagerten Farbstoffen können insbesondere Textilien, Leder oder Papier gefärbt oder konditioniert werden.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird die erfindungsgemäße Zusammensetzung der bei Nierendialysatoren üblicherweise verwendeten Dialysierflüssigkeit zugesetzt. Es wurde beobachtet, daß die Effektivität der Blutreinigung und der Detoxifizierung beträchtlich gesteigert wurde. Der Grund hierfür dürfte in der raschen und effektiven Adsorption von amphiphilen Metaboliten an die Teilchen des feindispersen Systems, insbesondere die Liposomen, zu finden sein.

Die Herstellung feindisperser Systeme aus der erfindungsgemäßen Zusammensetzung kann durch Zuführen mechanischer Energie, wie beispielsweise durch optimiertes Mischen in statischen Mixern, Druckfiltration, Rühren, Homogenisieren oder Filtration erfolgen. Hierfür können handelsübliche Geräte verwendet werden, wie beispielsweise statische Mischsysteme oder auch Homogenisatoren des Fabr. Gaulin oder ein Mikrofluidizer. Werden bei diesen Verfahren mehr als 10 mg/ml Öl, bezogen auf die Zusammensetzung, zugesetzt, so führt das Verfahren zu Nanoemulsionen oder Nanokolloiden, und ohne Zusatz von Ölen bzw. Ölkonzentrationen von ≤ 3 mg/ml, bezogen auf die Zusammensetzung führt das Verfahren zu Liposomen.

Als solche Öle können alle "pharmazeutischen" Öle verwendet werden, wie z. B. Miglyol, Jojobaöl, Borretschöl, Rhizinusöl, Distelöl, Paraffinöle usw., und auch ätherische Öle wie Olbas, Teebaumöl, Pfefferminzöl usw.

Beispiel 1

10 g Sojalecithin (Phosphatidylcholingehalt 97%) werden in 10 ml 96%igem Ethanol gelöst. 650 mg Kochsalz und 1,3 g Natriumcholat werden in 180 ml Wasser inject. gelöst. Beide Lösungen werden vereint und bei 3,5 bar steriltfiltriert. Das resultierende feindisperse System wird durch Verdünnen mit isotonischer Kochsalzlösung oder auch nur mit Wasser auf die gewünschte Anwendungskonzentration gebracht.

Beispiel 2

10 g Sojalecithin wie in Beispiel 1 werden in 10 ml 96%igem Ethanol gelöst. 650 mg Kochsalz und 1,3 g Natriumcholat werden in 80 ml Wasser gelöst. Beide Lösungen werden vereint und in einem Haushaltsmixer, z. B. SG-Stab, homogenisiert. Das resultierende feindisperse Konzentrat wird durch Verdünnen mit isotonischer Kochsalzlösung oder auch nur mit Wasser auf die gewünschte Anwendungskonzentration gebracht.

Beispiel 3

500 g Sojalecithin wie in Beispiel 1 werden in 500 ml 96%igem Ethanol gelöst. 32,5 g Kochsalz und 65 g Natriumcholat werden in 4 l Wasser gelöst. Beide Lösungen werden vereint und in einem handelsüblichen Rührwerk, z. B. Stephan UMC 12, homogenisiert. Das resultierende feindisperse System wird wie in Beispiel 1 durch Verdünnen auf die gewünschte Anwendungskonzentration gebracht.

Die resultierenden Teilchen haben einen mittleren Durchmesser von weniger als 200 nm (gemessen mit Lichtstreuemeßgerät Coulter N4SD). Ihr Durchmesser verändert sich durch die Verdünnungsschritte nicht mehr. Überprüft wurden Verdünnungen 1 : 1, 1 : 5, 1 : 10, 1 : 20, 1 : 50, 1 : 100, 1 : 200, 1 : 400.

Beispiel 4

Soll ein Wirkstoff in das feindisperse System eingelagert werden, gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten, die alleine von den Löslichkeitseigenschaften des betreffenden Wirkstoffs abhängen: Wasserlösliche Wirkstoffe werden zusammen mit dem Natriumcholat in der wäßrigen Phase gelöst, bevor diese mit der ethanolschen Lipidlösung vereint wird. Lipophile Wirkstoffe werden zusammen mit dem Lipid im Ethan. l gelöst. Öle werden in der ethan. lischen Lipidlösung vor Vereinigen mit der wäßrigen Phase gelöst oder dem bereits fertigen System zugegeben und mit dem System ein zweites mal gerührt.

Selbstverständlich können in ein solches System gleichzeitig mehrere verschiedene Wirkstoffe eingearbeitet werden.

Sind die Löslichkeitseigenschaften von Wirkstoffen, die in das feindisperse System eingelagert werden sollen, schlecht, so kann die Löslichkeit verbessert werden durch Zusatz von Co-Tensiden, wie z. B. Polysorbat 80, Arlasolve, freie Fettsäure wie Ölsäure etc., und/oder durch geringe Zusätze anderer Alkohole, wie z. B. Isopropanol, Glykol oder Propylenglykol.

Soll ein Wirkstoff an das feindisperse System angelagert werden, so wird er seinen Löslichkeitseigenschaften entsprechend in zusätzlichem Ethanol oder wäßriger Phase vorgelöst, zum fertigen feindispersen System gegeben und durch Rühren eingearbeitet.

Beispiel 5

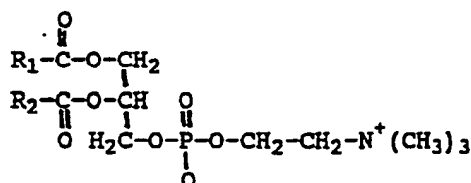
Beeinträchtigen Wirksubstanzen das feindisperse System in der Grundrezeptur, wie z. B. Oxidationsmittel, so kann die gewünschte Lagerung in einem Zweikammersystem erfolgen, aus der die Wirksubstanz erst kurz vor Anwendung mit dem feindispersen System vermischt wird.

Beispiel 6

Bei dem Patienten J.L.S.M., 47 Jahre alt, wurde im Alter von 17 Jahren ein Ulcus duodeni diagnostiziert. Bei einer Routinekontrolle im Oktober 1990 wurde darüber hinaus ein Präpylorus Ulcus festgestellt. Beide waren mehr oder weniger kontrolliert. Bei der Routinekontrolle im November 1994 zeigte die endoskopische Biopsie eine Umbildung zu einem wenig differenzierten Karzinom. Daraufhin wurde eine chirurgische Behandlung empfohlen und durchgeführt. 15 Tage vor der Operation erhielt der Patient täglich 30 ml ascorbathaltige Liposomen. Das bei der Operation entfernte Gewebe wurde histologisch untersucht. Diagnose: Ulcus pepticum mit Fibrinoid Nekrose an der Basis und regenerativen Umbildungen am Rand. Keine Evidenz von Atypie, keine Verschlechterung.

Patentansprüche

1. Zusammensetzung, umfassend die folgenden Bestandteile:
 - a) mindestens ein Phospholipid,
 - b) mindestens eine Gallensäure und/oder mindestens ein Derivat davon,
 - c) Ethanol und
 - d) Wasser.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
 - a) das Phospholipid die folgende allgemeine Formel besitzt:



worin R₁ und R₂ jeweils einen aliphatischen Rest mit 12 bis 22 C-Atomen und mit bis zu 4 cis-Doppelbindungen darstellen, wobei die aliphatischen Reste vorzugsweise unverzweigt sind.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Gallensäure und/oder ihr Derivat aus der Cholsäure, Desoxycholsäure, Glykocholsäure, Taurocholsäure, Taurodesoxycholsäure, Urscholsäure und Chenoxycholsäure bzw. deren Salze, bevorzugt deren Natriumsalze umfassenden Gruppe ausgewählt ist (sind).
4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie enthält:
 - a) das Phospholipid in einer Konzentration von 5 bis 250 mg/ml, bevorzugt 40–200 mg/ml,
 - b) die Gallensäure und/oder ihr(e) Derivat(e) in einem molaren Verhältnis von 2 bis 10 zu 1 (Lipid zu Cholat),
 - c) Ethanol in einem Verhältnis von vorzugsweise 1 : 1 (V/G) zum Phospholipid.
5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch Verdünnen der Zusammensetzung nach Anspruch 4 im Verhältnis 1:1 bis 1:200, bevorzugt 1 : 1 bis 1 : 40 und besonders bevorzugt 1 : 5 bis 1:20 erhältlich ist.
6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Verdünnungsmittel Wasser oder eine Salzlösung ist, bevorzugt 0,1 bis 0,9%ige Kochsalzlösung.
7. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung als feindisperses System auf der Basis von Lipidgemischen, Mizellen, Mischmizellen, Umkehrmizellen, uni-, lig - oder multilamellaren Liposomen, Nanoemulsionen, Nanopartikeln oder Nanokolloiden mit einem Durchmesser von vorzugsweise weniger als 250 nm, besonders bevorzugt von weniger als 100 nm, vorliegt.
8. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie weiter mindestens einen pharmazeutischen und/oder kosmetischen Hilfsstoff enthält.
9. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend die Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8.

10. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie weiterhin mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält.

11. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie Vitamin C und/oder eines seiner Derivate enthält.

5 12. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Zusammensetzung eingearbeitet in Gelatine, wie Hart- oder Weichgelatine kapseln, enthält.

13. Verwendung der pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 9 bis 12 zum Erniedrigen des ATP- und/oder cAMP-Spiegels.

10 14. Verwendung der pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 9 bis 12 zur Prophylaxe und/oder Therapie von Krebserkrankungen.

15. Verwendung der pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 9 bis 12 zur Immunstimulierung.

16. Verwendung der pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 9 bis 12 zur Prophylaxe und/oder Therapie von Gammopathien, Immundefekterkrankheiten und Autoimmunerkrankheiten.

15 17. Kosmetische Zubereitung, enthaltend die Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8.

18. Kosmetische Zubereitung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Zusammensetzung eingearbeitet in Gelatine, z. B. Hart- oder Weichgelatine kapseln, enthält.

19. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie weitere Substanzen, wie Farbstoffe, an- oder eingelagert enthält.

20 20. Verwendung der Zusammensetzung nach Anspruch 19 zum Färben und/oder Konditionieren von Textilien, Leder oder Papier.

21. Verwendung der Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines feindispersen Systems.

25 22. Verwendung der Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 als Zusatz zur Dialysierflüssigkeit bei Hemodialyse.

23. Verfahren zur Herstellung eines feindispersen Systems, enthaltend die Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, umfassend die Schritte

a) Druckfiltration, bevorzugt Sterilfiltration, der Zusammensetzung und/oder

b) Mischen oder Rühren oder Homogenisieren der Zusammensetzung mit handelsüblichen Geräten.